

О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, А. С. Юсов

СИНТЕЗ, АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ И ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ 1-R-3-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИ-7-(*n*-ПРОПОКСИ)-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, Пермь.

Реакцией циклоконденсации *O*-*n*-пропилированного эвгенола с различными нитрилами синтезированы 1-*R*-3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолины. Исследования показали, что гидрохлориды полученных соединений проявляют антигельминтное и слабое инсектицидное действие. Наибольшую антигельминтную активность проявил изохинолин, содержащий в положении 1 бензильный радикал, превосходящий по своей активности пирантел и имидаклоприд.

Ключевые слова: циклоконденсации *O*-*n*-пропилированного эвгенола с нитрилами; гидрохлориды 1-*R*-3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолинов; антигельминтная и инсектицидная активность.

Ранее нами были получены амиды 2-(3-метил-6-метокси-7-этокси-3,4-дигидроизохинолил-1)этановой кислоты и изучены их антигельминтные и инсектицидные свойства [1]. С целью дальнейших исследований связи действия со строением представляет интерес модификация молекулы, в частности, введение в положение 1 изохинолинового цикла различных заместителей (алкил-, арил-, бензил-, гетероарил-, сложноэфирная группа и др.), а также замена этоксигруппы в положении 7 на *n*-пропоксигруппу.

Цель данной работы — синтез 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-пропокси-3,4-дигидроизохинолинов и выявление их антигельминтной и инсектицидной активности.

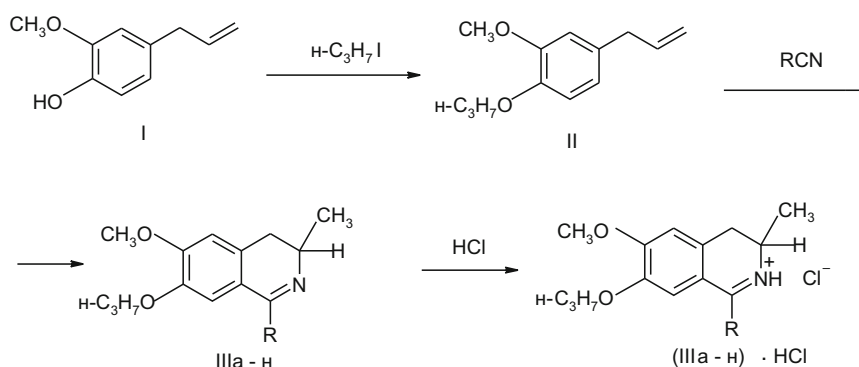
Синтез производных изохинолина IIIa – n осуществлён известной реакцией циклоконденсации *O*-алкилированного эвгенола с соответствующими нитрилами [2].

Фенольный гидроксил в молекуле эвгенола количественно проалкилирован йодпропаном в условиях межфазного катализа в системе 18-краун-6/КОН. Образующийся при этом эфир II без очистки использовался для дальнейшей циклоконденсации по Риттеру. В качестве нитрильной составляющей использовали циановодород, ацетонитрил и хлорацетонитрил, цианистый бензил, 2-цианофуран, нитрилы бензойной, *n*-хлорбензойной и гомовератровой кислот, этиловый

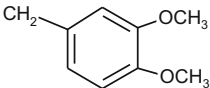

эфир цианоксусной кислоты и 3-метоксипропионитрил, а также бутиронитрил, изобутиронитрил и *n*-валеронитрил. Продуктами циклизации являются соединения IIIa – n. Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды, полученные пропуском через раствор соответствующего основания сухого HCl. Полученные гидрохлориды (IIIa – n) · HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Характеристики впервые полученных веществ представлены в табл. 1.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ПМР (табл. 2). Спектры гидрохлоридов содержат синглет протона группы NH⁺ изохинолинового цикла в области 12,85 – 13,78 м.д., набор сигналов, характерный для системы CH_AN_B в области 3,01 – 3,18 м.д., а также сигналы протонов заместителей в положении 1 изохинолинового цикла. Все спектры также содержат дублет протонов группы CH₃ в положении 3 в области 1,23 – 1,36 м.д. (J 8 Гц), квадруплет протона в положении 3 в области 2,94 – 3,05 м.д. (J 8 Гц), а также сигналы протонов метокси- и пропоксигрупп в положениях 6 и 7 изохинолинового цикла.

Отнесение сигналов в спектрах ПМР выполнено на основании ранее полученных данных [1 – 3] и известных справочников [4, 5]. В области углеводородных радикалов (1 – 2 м.д.) наблюдается перекрытие сиг-

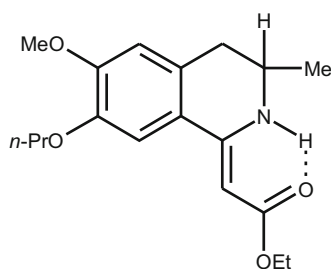


Свойства синтезированных соединений

Соединение	R	Брутто-формула	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	R_f основания	Выход, %
Ша · HCl	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	196 – 198	0,20	76
Шб · HCl	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	184 – 186	0,23	56
Шв · HCl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	136 – 138	0,22	65
Шг · HCl	CH_2Cl	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$	180 – 182	0,17	78
Шд · HCl	C_6H_5	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	150 – 152	0,15	75
Ше · HCl	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	126 – 128	0,21	82
Шж · HCl	CH_3	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	170 – 172	0,24	67
Шз · HCl		$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$	132 – 134	0,28	77
Ши · HCl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	74 – 76	0,22	68
Шк · HCl		$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$	106 – 108	0,17	85
Шл · HCl	$n\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$	160 – 162	0,16	83
Шм · HCl	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$	124 – 126	0,25	87
Шн · HCl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$	188 – 190	0,22	45

налов СН-протонов, связанных с двумя sp^3 -атомами углерода. Также имеет место перекрытие сигналов протонов одинаковых групп, например, CH_3O (соединение Шн · HCl).

В спектрах ПМР оснований, в отличие от гидрохлоридов, отсутствуют сигналы протонов групп NH^+ . Все основания, за исключением сложного эфира Ш м, существуют в азометиновой форме. Основание соединения Ш м существует исключительно в форме енамина, которая стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.



Последний факт подтверждается наличием синглетов протонов в областях 5,03 (HC=) и 10,47 (NH) м.д. Данная форма доказана ранее для енаминокарбонильных соединений на многочисленных примерах [3, 6 – 8].

ИК-спектры оснований содержат полосы поглощения азометиновой группы в области $1620 - 1640 \text{ см}^{-1}$, а также полосы поглощения соответствующих функциональных групп [4]. Так, сложноэфирная группа гидрохлорида соединения Шм даёт поглощение в области 1730 см^{-1} , спектр основания этого соединения содержит уширенные полосы групп $\text{C}=\text{O}$ (1640 см^{-1}) и NH (3180 см^{-1}). Форма и положение 2 последних полос в низкочастотной области свидетельствует в пользу представленной Z-конфигурации, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в хлороформе в концентрации 0,01 моль/л, спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт — ГМДС (0,05 м.д. относительно ТМС).

Все гидрохлориды перекристаллизованы из ацетонитрила. Данные элементного анализа (С, Н, N и Cl) соответствуют вычисленным. Контроль за чистотой полученных продуктов осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ — ацетон, 9:1, проявление парами йода. Величины R_f представлены в табл. 1. Основания для ТСХ, снятия спектров ПМР и ИК получены обработкой соответствующего гидрохлорида 25 % раствором аммиака.

Гидрохлориды 1-R-3-метил-6-метокси-7-(n-пропокси)-3,4-дигидроизохинолина (Ша – н) · HCl. Смесь 21,6 мл (0,12 моль) эвгенола (I), 14,6 мл (0,15 моль) йодистого пропила и 0,5 г (0,019 моль) 18-краун-6 в присутствии 20 г (0,36 моль) КОН в 150 мл бензола интенсивно перемешивают при температуре 40 – 50 °С в течение 2 ч, а затем охлаждают до 20 °С. Охлаждённый раствор отфильтровывают, промывая щелочь бензолом 2 раза по 50 мл. Фильтрат отгоняют до объема примерно 70 мл.

К полученному бензольному раствору соединения II добавляют 0,1 моль соответствующего нитрила, 15 мл ледяной уксусной кислоты, а затем по каплям 30 мл концентрированной серной кислоты. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 50 – 60 °С в течение 30 мин, после чего выливают в 30 мл ледяной воды и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Кристаллический осадок основания, выпадающий при охлаждении до 5 – 7 °С, отфильтровывают, сушат на воздухе, растворяют в 250 мл этилацетата и пропуская через сухой HCl

Спектры ЯМР ^1H гидрохлоридов синтезированных соединений, δ , м.д. (J, Гц)

Соединение	3-CH ₃ , д (3H) (J = 8 Гц)	3-H, к (J = 8 Гц)	CH ₃ O, с (3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ O, т (3H), секстет (2H, J = 8 Гц), т (2H)	4-CH ₂ , дд (J = 8 Гц)	Ar, 5-H, 8-H	NH ⁺ цикла	Протоны R ¹
Ша · HCl	1,33	2,90	3,78	1,26, 1,72, 4,10	3,02	7,02, 7,39	13,15	7,10 – 7,35 (5H, м, Ar), 4,22 (1-CH ₂ , с, 2H)
Шб · HCl	1,28	2,95	3,80	1,18, 1,95, 4,20	3,10	7,05, 7,40	13,25	8,86 (1H, с, HC=N)
Шв · HCl	1,32	2,98	3,76	1,15 (т, 6H)*, 1,75 – 2,90 (м, 4H)**, 4,18	3,12	7,15, 7,50	13,73	2,55 (1-CH ₂ , уш.с, 2H), CH ₂ CH ₂ CH ₃ * CH ₂ CH ₂ CH ₃ **
Шг · HCl	1,30	3,05	3,87	1,12, 1,80, 4,14	3,15	7,12, 7,38	13,50	3,07 (1-CH ₂ , дд, 2H, J = 5 Гц)
Шд · HCl	1,28	3,15	3,82	1,18, 1,87, 4,04	3,12	7,18, 7,48	13,75	6,92 – 7,15 (5H, м, Ar)
Ше · HCl	1,32	3,18	3,74	1,28, 1,92, 4,03	3,02	7,08, 7,32	13,45	0,95д и 1,18д (6H, CH ₃ CHCH ₃), 4,82 (сеп- тет, CH(CH ₃) ₂ , J = 9 Гц)
Шж · HCl	1,23	2,92	3,72	1,18, 1,70, 4,18	3,18	7,10, 7,38	13,35	3,97 (1-CH ₃ , с, 3H)
Шз · HCl	1,27	3,05	3,70	1,20, 1,83, 4,28	3,15	7,14, 7,22	12,85	6,84 – 7,05 (3H, м, Ar), 4,02 (1-CH ₂ , уш.с, 2H), 3,93 (с, 6H, CH ₂ C ₆ H ₃ (CH ₃ O) ₂)
Ши · HCl	1,34	2,97	3,78	1,15 (т, 6H)*, 1,72 – 2,87 (м, 6H)**, 4,08	3,07	7,17, 7,39	13,77	2,57 (1-CH ₂ , уш.с, 2H), CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ * CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ **
Шк · HCl	1,29	3,12	3,79	1,17, 1,90, 4,08	3,01	7,18, 7,49	13,57	6,65 – 7,03 (3H, м, Ar)
Шл · HCl	1,25	3,07	3,70	1,18, 1,92, 4,02	3,02	7,12, 7,34	13,45	6,72 – 7,08 (4H, м, Ar)
Шм · HCl	1,36	2,94	3,80	1,23, 1,88, 4,15	3,15	7,18, 7,42	13,78	4,05 (к, 2H, OCH ₂ CH ₃ , J = 8 Гц), 3,25 (1-CH ₂ , уш.с, 2H), 1,12 (т, 3H, OCH ₂ CH ₃ , J = 8 Гц)
Шн · HCl	1,33	2,94	3,77 (с, 6H)*	1,22, 1,90, 4,12	3,05	7,12, 7,46	13,56	2,62 – 2,80 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ OCH ₃ , J = 8 Гц), CH ₂ CH ₂ OCH ₃ *

* Области перекрытия сигналов.

получают гидрохлорид, который отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила, сушат окончательно в вакууме.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антигельминтная активность изучалась на земляных червях по методике [9]. В 0,5 % водный раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталонов сравнения использовали пирантел и левамизол, которые различаются по механизму действия (пирантел блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных волокнах, а левамизол нарушает метаболизм) [10].

Инсектицидная активность изучалась на личинках комаров *Chironomidae* [1]. В 0,1 % раствор исследуемого соединения помещали личинки комаров (мотыль) и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталона сравнения использовали имидаклоприд (танрек), широко применяемый в настоящее время в практике дезинфекции, а также диазинон и пиримифос [11].

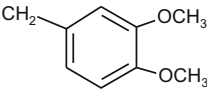

В опытах использованы таблетки пирантел (Польфа, Польша), декарис (левамизол) фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия), имидаклоприд (танрек) производства

ЗАО “Август” (Россия), диазинон фирмы Фокс и Ко (Россия) и пиримифос производства ООО “Сингента” (Россия).

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$. Количество опытов составило 6 при определении антигельминтной активности и 10 при исследовании инсектицидной. При отсутствии антигельминтного эффекта в течение 180 мин вещество рассматривалось в качестве малоперспективного для дальнейшего наблюдения. При исследовании инсектицидного действия время максимального наблюдения составило 70 мин.

Данные исследований (табл. 3) показали, что 6 соединений из 13 проявляют слабую антигельминтную активность — продолжительность жизни червей составила более 180 мин. Другие 7 соединений по своей активности значительно превосходят пирантел (в 1,5 – 8 раз). Наиболее активным из них оказалось соединение Ша · HCl, которое содержит в положении 1 изохинолинового цикла бензильный радикал. Из табличных данных видно, что гидрохлорид 1-бензил-3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолина проявляет активность, сопоставимую с активностью левамизола, но значительно превосходит пирантел.

Антигельминтная и инсектицидная активность синтезированных соединений

Соединение	R	Антигельминтная активность: продолжительность жизни червей, мин	Инсектицидная активность: продолжительность жизни личинок, мин
Ша · HCl	CH ₂ C ₆ H ₅	26,7 ± 2,02	22,3 ± 1,78
Шб · HCl	H	> 180	62,3 ± 4,64
Шв · HCl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	> 180	> 70
Шг · HCl	CH ₂ Cl	39,3 ± 1,58	> 70
Шд · HCl	C ₆ H ₅	82,6 ± 4,21	> 70
Ше · HCl	CH(CH ₃) ₂	> 180	> 70
Шж · HCl	CH ₃	> 180	> 70
Шз · HCl		142,0 ± 9,28	> 70
Ши · HCl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	88,5 ± 0,22	> 70
Шк · HCl		> 180	> 70
Шл · HCl	<i>n</i> -Cl-C ₆ H ₅	63,5 ± 4,51	> 70
Шм · HCl	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	78,0 ± 4,34	> 70
Шн · HCl	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	> 180	55,6 ± 4,18
Пирантел		215,0 ± 0,37	–
Левамизол		20,2 ± 2,08	–
Имидаклоприд		–	43,5 ± 3,39
Диазинон		–	17,0 ± 1,87
Пиримифос		–	24,5 ± 1,69

Инсектицидную активность проявляют только 3 соединения из представленного ряда. Из данных табл. 3 видно, что соединение Ша · HCl проявляет активность, сопоставимую с активностью пиримифоса, но превосходит имидаклоприд в 1,9 раза.

Сравнение полученных результатов с уже опубликованными данными [1] показывает, что у изохинолинов, содержащих в положении 7 (*n*-пропокси)группу, по сравнению с 7-этоксиизохинолинами антигельминтное действие более выражено. В то же время инсектицидная активность более характерна для этокси-замещённых.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(10), 33 – 36 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(10), 665 – 668 (2014).
2. А. Г. Михайловский, О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский, М. И. Вахрин, *Химия природ. соедин.*, **2**, 254 – 256 (2012).
3. Е. С. Лиманский, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(1), 5 – 7 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(1), 4 – 6 (2009).
4. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва (2006).
5. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва (1976), с. 275 – 306.
6. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, **11**, 1560 (1983).
7. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *Химия гетероцикл. соедин.*, **9**, 1239 – 1242 (1989).
8. О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский, Г. А. Александрова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(4), 20 – 22 (2013), *Pharm. Chem. J.*, **47**(4), 198 – 201 (2013).
9. М. П. Николаев, *Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии*, МЕДГИЗ, Москва, (1941), 195 с.
10. И. А. Архипов, *Антигельминтики: фармакология и применение*, Медицина, Москва (2009).
11. О. Ю. Ерёмкина, Ю. В. Лопатина, *Дезинфекц. дело*, № 2, 46 – 50 (2004).

Поступила 01.11.14

SYNTHESIS, ANTHELMINTIC AND INSECTICIDE ACTIVITIES OF 1-R-3-METHYL-6-METHOXY-7-(*n*-PROPOXY)-3,4-DIHYDROISOQUINOLINE HYDROCHLORIDES

O. V. Surikova, A. G. Mikhailovskii, B. Ya. Syropyatov, and A. S. Yusov

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

A series of 1-substituted 3-methyl-6-methoxy-7-(*n*-propoxy)-3,4-dihydroisoquinolines were synthesized via the reaction of cyclocondensation of *O*-*n*-propylated eugenol with various nitriles. The results of investigation showed that hydrochlorides of obtained compounds exhibited anthelmintic and weak insecticide properties. The most pronounced anthelmintic activity was observed for isoquinoline containing benzyl radical at position 1, which exceeded the activity of pyrantel and imidaclopride.

Keywords: cyclocondensation; *O*-*n*-propylated eugenol with nitriles; hydrochlorides of 1-R-3-methyl-6-methoxy-7-(*n*-propoxy)-3,4-dihydroisoquinolines; anthelmintic activity; insecticide activity.